

مروری بر نقشه برداری لنفاوی غده پیش قراول در سرطان پستان

دکتر فاطمه الهام کنی*، دکتر سیدعباس میرمالک**

چکیده:

زمینه و هدف: وضعیت غدد لنفاوی زیر بغل یکی از مهمترین عوامل تعیین پیش آگهی (Prognostic Factor) و همچنین بخشی از چالش های جراحی در درمان سرطان پستان است. تغییرات اخیر در برخورد با غدد لنفاوی زیر بغل و مقایسه نتایج تشریح غدد لنفاوی پیش قراول و Axillary Lymph Node Dissection (ALND) در سرطان پستان به شکل مرور مقالات بررسی شده است.

مواد و روش ها: با استفاده از پایگاه های اطلاعاتی Medscape, Medline و PubMed، پس از بررسی ۳۴۲۲ مقاله، ۳۷۲ مقاله ارسال شده از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۱ انتخاب شد که در متن مقاله به ۱۰۰ مورد از آنها استناد شده است.

یافته ها: در سال های اخیر بحث انگیز بودن مقایسه دو روش Axillary Lymph Node Dissection (ALND) و Sentinel Lymph Node Dissection (SLND) و تمایل کلی به کاهش دستکاری زیر بغل در جمع بندی مقالات مشاهده می شود.

نتیجه گیری: در حال حاضر یافتن غدد لنفاوی پیش قراول و بررسی آسیب شناسی آن در حین عمل، برخورد پذیرفته شده ای در درمان اکثر موارد سرطان پستان است.

واژه های کلیدی: سرطان پستان، غده لنفاوی پیش قراول

زمینه و هدف

منطقه ای بطور کامل برداشته شوند، بیماری درمان می شود. به همین دلیل لنفادنکتومی وسیعی را پیشنهاد می کرد تا راه گسترش سرطان به مناطق دوردست حتی به وسیله متاستازهای جزئی و مخفی در غدد لنفاوی منطقه نیز، مسدود گردد.

در طی چند دهه اخیر نتایج چندین مطالعه باعث دگرگونی در نظریه هالستد گردید، منجمله ۲

در حدود ۱۰۰ سال پیش، ویلیام هالستد (William Halsted) نظریه ای مبنی بر تاریخچه طبیعی (Natural History) از سرطان پستان را مطرح کرد. بر مبنای این نظریه، سرطان پستان براساس یک الگوی منظم، ابتدا به غدد لنفاوی منطقه ای و سپس مناطق دوردست انتشار می یابد. این نظریه اهمیت چندانی برای متاستاز با منشاء خونی، قائل نبود. هالستد معتقد بود که اگر توده سرطانی و غدد لنفاوی

نویسنده پاسخگو: دکتر سیدعباس میرمالک

تلفن: ۸۸۷۸۷۵۶۱

Email: SAM@Mirmalek.net

* جراح عمومی، بیمارستان بوعلی

** استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، واحد تهران

تاریخ وصول: ۱۳۹۱/۰۱/۱۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۶/۰۴

گروه دیگری بود که تحت دیسکسیون غدد لنفاوی اینگوینال قرار گرفته بودند.^۵

ارائه نتایج این تحقیق، انگیزه‌های فراوانی را در دیگر دانشمندان برانگیخت، به طوری که Morton و همکارانش در ۱۹۹۲ با استفاده از تزریق Blue Dye و Krag در سال ۱۹۹۳ با استفاده از کولونید تکنسیوم (Tc99) و یک گاما پروب دستی، در مورد بررسی SLN در ملانوم بدخیم مطالعاتی را انجام دادند. نهایتاً پزشکان مرکز سرطان John – Wayne در سال ۱۹۹۴، روش کار SLND در ملانوم را به سرطان پستان تعمیم دادند.^۸ در سال‌های بعد، بررسی SLN در مورد سرطان‌های تیروئید، معده، کولورکتال، وولو، سرطان سلول‌های سنگفرشی (SCC) و Merkel Cell Carcinoma نیز انجام شد که نتایج جالب توجهی نیز در برداشته است.^{۹،۱۰،۱۱}

تعریف

غده لنفاوی پیش قراول (SLN) اولین غده لنفاوی است که جریان لنفانیک را از محل اولیه تومور دریافت می‌کند و در واقع SLN به منزله نگهبانی برای ورودی جریان لنف به شبکه‌های لنفاوی منطقه است.^{۱۲،۱۳}

از نظر فیزیولوژیک، سیستم لنفاوی، حجم مایعات در فضاهای بینابینی (Interstitial Space) را تنظیم می‌کند و سلول‌های ایمنی را به غدد لنفاوی حمل می‌کند، ولی از نظر آسیب‌شناسی، سیستم لنفاوی، یک راه فرار اولیه برای سلول‌های سرطانی است. مویرگ‌های لنفاوی یک غشاء پایه منقطع و نازک، بدون پوشش اطراف سلولی و دارای فواصل فراوان بین سلول‌های اندوتلیال خود هستند که توسط سلول‌های سرطانی مورد تهاجم واقع می‌شوند. علاوه بر این، سلول‌های سرطانی قادرند عواملی مثل VEGF (Venous Endothelial Growth Factor) ترشح کنند که باعث تحریک لنفانژیوژنز می‌شود، در نتیجه اغلب توده‌های سرطانی توسط عروق لنفاوی هایپرپلاستیک احاطه می‌شوند، سلول‌های سرطانی به راحتی می‌توانند از طریق این عروق لنفاوی به غدد لنفاوی منطقه‌ای منتشر شوند.^{۱۴-۱۶}

سیر تحول در SLND

از زمانی که در اواخر قرن بیستم، SLND به عنوان یک روش نوین در کنار ALND معرفی شد، مدت چندان نمی‌گذرد. با افزایش موارد کاربرد این روش در مؤسسات درمانی از ۲۶/۸٪ در سال ۱۹۹۸ به ۶۵/۵٪ در سال ۲۰۰۵ باعث شد که ASCO

کارآزمایی بالینی آینده‌نگر (04- NSABP و مطالعه King' s / Cambridge) نشان دادند که درمان تأخیری غدد لنفاوی (چه به وسیله جراحی یا پرتودرمانی) تأثیری روی مرگ و میر بیماران ندارد.^{۱۷} مطالعات دیگری نیز نشان دادند که دیسکسیون وسیع زیربغل، تأثیری روی عاقبت بیماران سرطان پستان ندارد.^{۱۸}

در اواخر قرن بیستم نظریات دیگری در مورد سرطان پستان مطرح گردید بر طبق این نظریات، این بیماری یک بیماری سیستمیک است که یکی از راه‌های اصلی انتشار آن، از طریق متاستازهای خونی و نه گسترش موضعی و منطقه‌ای می‌باشد.^{۳،۴}

دیسکسیون غدد لنفاوی زیر بغل (Axillary Lymph Node Dissection [ALND]) کماکان روش استاندارد طلایی برای کشف متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغل است و نمی‌توان منکر اهمیت آن در تعیین مرحله بیماری شد. چرا که هنوز هم وضعیت غدد لنفاوی زیربغل یکی از مهمترین عوامل تعیین پیش آگهی (Prognostic Factor) در سرطان پستان است. با توجه به مطالعات مذکور و عوارض ناشی از دیسکسیون‌های وسیع زیربغل (درد، پارستزی، سروما، عفونت، محدودیت حرکات شانه و لنفادم) و همچنین افزایش کاربری ماموگرافی در کشف توده‌های کوچکتر با وضعیت لنفاوی منفی و تمایل گروه درمان‌گر سرطان پستان به سمت اعمال کم تهاجمی‌تر، باعث شد به تدریج از وسعت دیسکسیون‌های مرسوم کاسته و به دیسکسیون محدود در سطح I و II زیر بغل (ALND) و نهایتاً SLND (Sentinel Lymph Node Dissection) ختم گردد.^{۳،۴،۵،۶،۷،۸}

اولین بار در سال ۱۹۷۶ «Cabanas» مفهوم غده پیش قراول (Sentinel Lymph Node [SLN]) را با مطالعه‌ای که روی اولین غده لنفاوی که وظیفه تخلیه لنف از سرطان‌های آلت تناسلی مردانه (Penile Cancer) را به عهده دارد، مطرح کرد. براساس نظریه Cabanas، اگر قرار است متاستازی از سرطان‌های آلت به غدد لنفاوی منطقه انتشار یابد، به احتمال زیاد، ابتدا در غده پیش قراول اتفاق می‌افتد، پس بررسی این غده، نشانگر خوبی برای تعیین وضعیت غدد لنفاوی منطقه می‌باشد. Cabanas در ۴۰ بیمار مبتلا به سرطان آلت که (-) SLN بودند، دیسکسیون غدد لنفاوی اینگوینال را انجام داد و به مدت ۵ سال بیماران مذکور را بررسی نمود، میزان بقاء در آنها ۹۰٪ بود که بسیار بهتر از میزان بقاء در

روش انجام SLND

انجام یک SLND موفق و دقیق به چند عامل بستگی دارد:

الف) انتخاب بیمار مناسب

ب) انتخاب روش مناسب جهت نقشه‌برداری لنفاوی

ج) تجربه و مهارت جراح

الف) انتخاب بیمار مناسب برای SLND^{۲۳،۲۴}

بسیاری از بیماران سرطان پستان کاندید مناسبی جهت انجام SLND هستند، به شرطی که جزو موارد زیر نباشند:

(۱) تومورهای بزرگ (قطر بیشتر از ۵ سانتی‌متر) یا سرطان پیشرفته موضعی: چون شانس بیشتری برای درگیری زیربغل در بیماران با تومورهای بزرگتر وجود دارد، SLND کمک چندانی به این بیماران نخواهد کرد و همچنین در این موارد، SLN ممکنست توسط سلول‌های سرطانی بطور کامل اشغال و مجاری لنفاوی مسدود شده باشند، لذا نقشه برداری از زیربغل بدرستی انجام نمی‌شود و احتمال منفی کاذب بیشتر خواهد شد.

(۲) غدد لنفاوی قابل لمس در معاینه بالینی: در این بیماران، شانس متاستاز زیر بغل بیشتر از ۹۰٪ است پس SLND از اهمیت چندانی برخوردار نیست.

(۳) بیماران با کارسینوم درجای خالص (Pure Ductal Carcinoma Insitu) بدون شواهدی از کارسینوم مهاجم: در مورد اندیکاسیون‌ها و کنترا اندیکاسیون‌های SLND در Ductal Carcinoma Insitu (DCIS)، اختلاف نظرهای فراوانی وجود دارد بخصوص با توجه به اینکه ۱۷-۱۵٪ از بیمارانی که تشخیص اولیه DCIS در آنها با کمک CNB (Core Needle Biopsy) انجام شده است، در نمونه ماستکتومی یا لامپکتومی و کارسینوم مهاجم نیز داشته‌اند، بنابراین به تعیین وضعیت غدد لنفاوی زیربغلی جهت ارزیابی صحیح و مرحله‌بندی بیماری نیاز دارند، که البته در مورد اغلب افرادی که لامپکتومی شده‌اند. SLND با انجام عمل دوم مقدور است، ولی در آنهایی که ماستکتومی شده‌اند، این کار ممکن نیست و باید ALND شوند. در بیماران با DCIS خالص، خطر متاستاز غدد لنفاوی زیربغل بصورت N1، کمتر از ۱٪ است. پس انجام SLND در این بیماران، تأثیر چندانی روی عاقبت بیماری آنها ندارد.

محققین استرالیایی در سال ۲۰۱۰ با بررسی ۳۹۶ بیمار که DCIS در آنها با روش CNB کشف شده بود، دریافتند که

(American Society of Clinical Oncology) در توصیه‌های خود در سال ۲۰۰۵، SLND را بعنوان یک جایگزین مناسب برای ALND در سرطان‌های پستان در مراحل اولیه معرفی کند. سرطان پستان در مراحل اولیه یعنی بیمارانی که غدد لنفاوی زیر بغل آنها در معاینه قابل لمس نیست (No) و از نظر اندازه توده T₁ یا T₂ هستند.^{۱۳}

مطالعات منتشر شده از مراکز مختلف درمانی در سراسر دنیا، حاکی از استفاده روزافزون این روش در بیماران سرطان پستان است که باعث شده تجربه بیشتری در انجام این روش حاصل شود و میزان تشخیص SLN از مطالعات اولیه تاکنون افزایش چشمگیری پیدا کند. بطور مثال در مطالعه‌ای که اخیراً در هلند منتشر شده است، میزان انجام SLND موفق از سال ۲۰۰۲ تا ۲۰۰۸ در هلند از ۶۹٪ به ۹۲٪ و در سال ۲۰۰۹ به ۹۸٪ رسیده است. پس از ۵ سال پیگیری، کمتر از ۶٪ عود زیربغل در بیماران SLN(-) گزارش گردید که معرف دقیق و ارزشمند بودن این روش می‌باشد.^{۱۸،۱۷}

میزان منفی کاذب در روش SLND در مطالعات مختلف کمتر از ۵٪ است که البته برحسب تجربه و مهارت جراح تفاوت می‌کند. به همین دلیل امروزه اکثر مراکز معتبر آموزش دستیاران جراحی، برنامه‌ریزی آموزشی خاصی جهت تربیت دستیاران جراحی برای انجام SLND صحیح و دقیق را در دستور کار خود قرار داده‌اند. از آنجایی که یک منحنی فراگیری (Learning Curve) در مورد آموزش تکنیک SLND وجود دارد، توصیه می‌شود جراحان در ابتدای فراگیری این روش، از ALND به عنوان پشتیبان کار خود استفاده کنند.^{۲۸،۲۷،۲۶}

براساس مطالعات مختلف، منحنی فراگیری در مورد SLND، بین ۲۰-۳۰ عمل جراحی به حد مطلوب (Optimal) می‌رسد، به این معنا که یک جراح می‌تواند پس از انجام حداقل ۲۰ عمل SLND به دقت تشخیصی بیشتر از ۸۵٪ و منفی کاذب کمتر از ۵٪ نائل شود^{۲۲} که البته این تعداد در مراکزی که فقط از Blue Dye (ایزوسولفان بلو یا متیلن بلو) جهت کشف SLN در زیر بغل استفاده می‌کنند، به حداقل ۸ عمل جراحی کاهش می‌یابد که به دلیل سهولت کار با این مواد نسبت به مواد نشاندار و کار با گاما پروب است.^{۴۸،۲۸}

توصیه صاحب نظران جهت افزایش دقت تشخیصی این روش، برگزاری برنامه‌های آموزشی شامل آموزش تئوری در کنار جنبه‌های عملی و افزایش مهارت، تمرینات عملی در محیط آزمایشگاه و تمرین در اتاق عمل با حضور و نظارت جراحان با تجربه می‌باشد.^{۱۹}

و مرسوم است و انجام SLND در این بیماران قطعیت ندارد، آنچه مسلم است در بیمار LABC که لنفادنوپاتی زیربغلی قابل لمس دارد انجام SLND جائی نخواهد داشت. ولی در بیمارانی که علیرغم داشتن LABC، لنفادنوپاتی زیربغلی قابل لمس ندارند، انجام SLND مورد بحث است، چرا که توانایی SLND برای تخمین وضعیت بقیه غدد لنفاوی زیربغل پس از درمان‌های نئوادجوانت، نامشخص است. در مطالعاتی که روی انجام SLND در این بیماران انجام شده است، میزان تشخیص SLN از ۸۴/۳٪ تا ۹۷/۶٪ متغیر است، اگرچه این مطالعات معرف موفقیت انجام SLN در این بیماران می باشند ولی این پرسش کماکان مطرح است که آیا پاسخ درمانی غده پیش قراول، مشابه بقیه غدد لنفاوی در سطوح بالاتر زیربغل است؟ آیا وضعیت غده پیش قراول می تواند منعکس کننده وضعیت بقیه غدد لنفاوی زیربغل بعد از شیمی درمانی نئوادجوانت باشد؟ باور این مطلب که همه غدد لنفاوی زیربغل بطور یکسان به شیمی درمانی پاسخ می دهند، مشکل است. اگر SLN بعد از شیمی درمانی نئوادجوانت از نظر آسیب شناسی منفی باشد، آیا بقیه غدد لنفاوی زیربغل نیز چنین پاسخ کاملی به شیمی درمانی داده اند و منفی هستند؟

به همین دلایل برخی محققین، کاملاً مخالف انجام SLND بعد از انجام شیمی درمانی ادجوانت هستند. ۲۰-۲۲ و ۲۳

موسسه تحقیقاتی Lee Moffit Cancer پیشنهاد جالبی در مورد SLND در کسانی که قرار است شیمی درمانی نئوادجوانت بگیرند، ارائه داده است. برطبق این راهکار، اگر بیمار سرطان پستان، توده بزرگی داشت و غدد لنفاوی زیربغل قابل لمس بودند، FNA (Fine Needle Aspiration) از زیربغل انجام می شود، ولی اگر در معاینه، غدد لنفاوی زیربغل قابل لمس نبودند، قبل از شروع شیمی درمانی نئوادجوانت، SLND انجام می شود که اگر منفی بود، ALND پس از اتمام شیمی درمانی نئوادجوانت ضروری بنظر نمی رسد. ۲۴

با توجه به اینکه نتایج این نوع مطالعات که توصیه به انجام SLND در این دسته بیماران سرطان پستان می نمایند، محدود است، توصیه آنان فعلاً قابل تعمیم به سایر مراکز درمانی نیست و استفاده از SLND در تعیین وضعیت زیربغل در این بیماران، معطوف به انجام کارآزمایی های بالینی دیگری خواهد شد.

(۶) وجود توده های متعدد سرطانی در قسمت های مختلف

پستان (Multicentric Breast Cancer)

با توجه به اینکه ممکن است مکان های متعدد توده های پستانی با تغییر درناز لنفاوی آنها به مناطق غیر از زیربغل

چند عامل باعث می شود احتمال متاستاز به SLN در DCIS بالا برود:

- وجود توده قابل لمس
- افزایش تراکم و بهم ریختگی (Distortion) بافت پستان در ماموگرافی

- اندازه ضایعه بزرگتر از ۲۰ میلی متر در ماموگرافی
- فاصله بین دو ماموگرافی که بصورت غربالگری انجام شده باشد، بیشتر از ۳ سال است.

- نوع Comedotype
- نمای غیر کلسیفیه در ماموگرافی

مؤلفین این مقاله توصیه می کند که اگر ۲ تا یا بیشتر از این عوامل خطر ساز در یک بیمار DCIS وجود داشت، احتمال وجود جزء تهاجمی حدود ۴۰٪ است و بایستی تحت SLND در زمان عمل اول قرار گیرد. در حالیکه بیماران DCIS که هیچ کدام از عوامل خطر ساز را ندارند، نیازی به انجام SLND نیز ندارند، چرا که خطر وجود جزء تهاجمی در این دسته کمتر از ۱۰٪ است و در مورد بیمارانی که فقط یک عامل خطر ساز دارند، تصمیم گیری باید برحسب هر بیمار و شرایطش اتخاذ گردد. ولی تقریباً در اکثر مطالعات توصیه شده است که اگر بیمار DCIS قرار است ماستکتومی شود، حتماً باید تحت SLND قرار بگیرد، چرا که بعد از انجام ماستکتومی در صورت نیاز به دانستن وضعیت زیربغل، دیگر امکان انجام SLND وجود ندارد و بیمار باید عوارض ناخواسته ALND را تحمل کند. ۲۴-۲۶

(۴) بیمارانی که به هر علتی راه های لنفاوی زیربغلی در آنها دستکاری شده است مثل اعمال جراحی روی پستان (گذاشتن پروتز یا کوچک کردن پستان)، اعمال جراحی در ناحیه زیربغل و...

البته اخیراً نتایج چندین مطالعه نشان داده است که این نوع از اعمال جراحی حتی اگر Transaxillary Breast Augmentation باشد، باعث تغییر در نقشه برداری لنفاوی نمی شود ولی ممکن است امکان مثبت شدن SLN در خارج از حفره زیربغلی را افزایش دهد. بنابراین براساس مطالعات اخیر، امکان انجام SLND حتی در چنین بیمارانی نیز محتمل بنظر می رسد. ۲۷A، ۲۷B، ۲۹

(۵) بیمارانی که قبل از عمل جراحی تحت درمان های نئوادجوانت قرار گرفته باشند.

امروزه استفاده از شیمی درمانی نئوادجوانت در بیماران با سرطان پستان پیشرفته موضعی (Locally Advanced Breast Cancer [LABC]) امری عادی

همراه باشد، توصیه برخی محققین این است که برای کاهش میزان اشتباه، در چنین مواردی از SLND استفاده نشود. ولی علیرغم این مسئله، چندین مطالعه که در سال‌های اخیر منتشر شده است، نشان داده‌اند که SLND در بیماران سرطان پستان چند کانونی که در معاینه بالینی، غده لنفاوی زیربغلی قابل لمس ندارند با میزان تشخیصی ۱۰۰٪ همراه بوده است. البته امکان متاستاز به غدد لنفاوی خارج از زیربغل در گروه سرطان‌های چندکانونی بیشتر از تک کانونی است (۲۳/۴٪ در مقابل ۱۸/۹٪) این محققین معتقدند علیرغم مکان‌های مختلف این توده‌ها در پستان، باز هم درناژ لنفاوی همه آنها به سمت SLN در زیربغل می‌باشد.^{۲۶ و ۲۳۸}

بنابراین شاید بتوان با تکیه بر نتایج مطالعات اخیر و پیشرفت در روش‌های تشخیصی جدیدی که برای کشف SLN، ابداع شده است، بیماران سرطان پستان چندکانونی را هم از عوارض ALND مصون نگه داشت.

ب- انتخاب روش مناسب جهت نقشه‌برداری لنفاتیک:

روش‌های مختلفی در مورد نقشه‌برداری لنفاتیک معرفی شده‌اند، چه از نظر موادی که مورد استفاده قرار می‌گیرند و چه از نظر محل تزریق. تشخیص دقیق SLN به روشی مطمئن و قابل اعتماد برای یافتن همان مجاری لنفاوی که سلول‌های تومورال از آنها به غدد لنفاوی زیربغل مهاجرت کرده‌اند، نیاز دارند.

Giuliano روش تزریق «ایزوسولفان بلو» به اطراف تومور را معرفی کرد که روشی ساده، کم هزینه و قابل اعتماد برای تشخیص SLN می‌باشد.

Krag متعاقباً از تزریق مواد نشاندار شده با عناصر رادیو اکتیو مثل کولوئید سولفور - تکنسیوم ۹۹ استفاده نمود که به مناطق اطراف تومور تزریق می‌شد و سپس با یک گاما پروپ دستی و در حین عمل به جستجوی SLN اقدام می‌کردند. میزان ماندگاری این مواد نشان‌دار در SLN بیشتر از ایزوسولفان بلو است و گاما پروپ از روی پوست هم می‌تواند محل SLN را مشخص کند.

اگر چه هر کدام از این روش‌ها، طرفداران خاص خود را دارد، ولی امروزه اکثر محققین معتقدند که اگر این دو روش با هم استفاده شوند، نتایج مطلوب‌تری به دست می‌آید.

معمولاً ۵۰۰ - ۴۰۰ میکروکوری از کولوئید سولفور - تکنسیوم ۹۹ فیلتر شده، که با ۴ میلی‌لیتر از محلول نرمال

سالین تزریقی، مخلوط می‌شود و در پارانشیم پستانی اطراف محل تومور یا محل بیوپسی قبلی تزریق می‌شود. این تزریق باید ۲ - ۲۴ ساعت قبل از جراحی انجام شود، ولی ایزوسولفان بلو به دلیل سرعت انتقال بالاتری که به زیربغل دارد، ۱۰-۵ دقیقه قبل از برش جراحی و به میزان ۴-۵ میلی‌لیتر و معمولاً به صورت ساب آرئولار تزریق می‌شود. بهتر است ماساژ لنفاوی جهت تسهیل انتقال این مواد به راه‌های لنفاوی زیر بغل نیز انجام شود. ۵-۱۰ دقیقه بعد از تزریق ایزوسولفان بلو، گاما پروپ جهت جستجوی محلی که بیشترین تجمع مواد نشان‌دار را دارد، بکار گرفته می‌شود، این نقطه معمولاً محل قرار گرفتن SLN است. یک برش پوستی کوچک روی محلی که حداکثر فعالیت رادیواکتیویته را نشان می‌دهد، داده می‌شود. پس از کنار زدن بافت‌های زیرجلدی، می‌توان مجاری لنفاوی که رنگ آبی بخود گرفته‌اند را مشاهده نمود که در واقع همان مجاری آوران (Afferent) به SLN هستند. با استفاده از ترکیب این دو روش، یعنی شنیدن صدای گاماپروپ و دیدن غده لنفاوی که آبی رنگ شده است، کشف SLN تسهیل می‌شود. سپس SLN‌ها که معمولاً ۱-۲ عدد هستند، برداشته شده و جهت بررسی آسیب‌شناسی به آزمایشگاه ارسال می‌گردد. اگر براساس جواب آسیب‌شناسی، SLN عاری از وجود سلول‌های سرطانی باشد، بقیه غدد لنفاوی زیربغل دستکاری نمی‌شوند، ولی اگر SLN مثبت بود، ALND انجام می‌شود.

با انجام این دو روش در کنار هم، میزان کشف SLN در زیربغل به بیش از ۹۵٪ ارتقاء یافته است. البته رسیدن به این میزان دقت تشخیصی، مستلزم طی منحنی فراگیری و بدست آوردن مهارت مطلوب می‌باشد.

برخی مؤلفین انجام یک لنفوسینتی گرافی پیش از عمل را، بخصوص برای توده‌های ربع داخلی فوقانی پستان که احتمال بیشتری برای متاستاز به غده لنفاوی پستانی داخلی (Internal Mammary Lymph Node [IMN]) را دارند، پیشنهاد می‌کنند. کشف IMN یکی از مزایای استفاده از مواد نشان‌دار برای انجام SLND است، ولی از آنجایی که کمتر از ۵٪ سرطان‌های پستان متاستاز لنفاوی به IMN دارند، شاید انجام این کار کمک چندانی به بهبود عاقبت این بیماران نکند؛ البته اختلاف نظر در این مورد فراوان است و نتایج ضد و نقیضی در مورد اهمیت دانستن متاستاز به IMN منتشر شده است و بنظر می‌رسد تحقیقات بیشتری لازم است تا بتوان نظر قطعی در این مورد ابراز داشت.

پالس اکسی‌متری حین عمل می‌شود، که باید در حین استفاده از آن حتماً این عارضه را مد نظر داشت. با این وجود، FDA، ایزوسولفان بلو را به عنوان داروی انتخابی جهت SLND معرفی کرده است؛ ولی در کشورهای در حال توسعه، شاید بتوان متیلن بلو را به دلیل قیمت ارزان‌تر و دسترسی راحت‌تر، جایگزین ایزوسولفان نمود.^{۴۴-۴۶}

از معایب استفاده از رادیو داروها، گذشته از هزینه بالاتر و مشکلات تکنیکی حین اجرای کار، واکنش‌های ناخواسته‌ای است که ممکن است در اثر استفاده از آنها برای بیماران بوجود بیاید؛ در اکثر این داروها کولوئیدهای حاوی آلبومین انسانی نیز استفاده می‌شود که برخی گزارشات از واکنش‌های آلرژیک نسبت به این مواد، موجود است. جهت رفع این عوارض امروزه برخی رادیو داروها که بجای آلبومین در آنها، ترکیبات دکستران به کار رفته، به بازار عرضه شده است.^{۴۵ و ۴۴}

یکی دیگر از این مواد که اخیراً مقالات متعددی راجع به آن انتشار یافته، Indocyanin Green است. با توجه به خاصیت فلورسانس این ماده، استفاده از آن با کمک یک سیستم تصویربرداری Near-Infrared، باب جدیدی در مورد کشف هر چه دقیق‌تر و در عین حال کم عارضه‌تر SLN در سرطان پستان گشوده شده است، که البته هنوز در مرحله تحقیقاتی است و اثبات کارائی آن، نیاز به پژوهش‌های گسترده‌تری دارد.^{۴۷-۵۰}

مرحله بعدی در SLND، ارسال نمونه جهت بررسی آسیب‌شناسی است که نیازمند وسایل و امکانات ویژه و بخصوص آسیب‌شناسان مجرب دارد. دو روش متداول جهت بررسی SLN حین عمل عبارتند از:

(۱) سلول‌شناسی تماسی [Touch Imprint cytology (TIC)]

(۲) برش‌های منجمد شده [Frozen Section (F/S)]

که البته هر کدام از این روش‌ها، مزایا و معایب مخصوص به خود را دارند.

روش TIC یک روش سریع و ارزان قیمت است و بررسی نمونه‌ها نیاز به سیتولوژیست ماهر دارد، ولی از ارزش تشخیصی بالائی برخوردار است (حساسیت ۸۶/۷۹٪، ویژگی ۱۰۰٪، ارزش تخمینی مثبت ۱۰۰٪، ارزش تخمینی منفی ۷۹/۴۱٪، میزان دقت ۹۱/۲٪).

اشکال این روش این است که کاملاً وابسته به مهارت سیتولوژیست در خواندن لام می‌باشد و همچنین گاهی تعداد سلول‌های کافی به دست نمی‌آید، در نتیجه کار معوق می‌ماند.

F/S نیاز به وسایل و امکانات خاصی در آزمایشگاه دارد و هنگام برش دادن باعث از بین رفتن ۵۰ - ۲۵٪ از نسج مورد

یکی از نکات مهم و کلیدی و همچنین بحث انگیز در مورد انجام SLND، انتخاب نوع تزریق می‌باشد، اگر تزریق بصورت داخل جلدی (Intradermal) در پوست روی محل توده سرطانی با تزریق در پارانشیم پستانی اطراف توده، مقایسه شود، میزان کشف SLN در روش اول بیشتر است. البته ایراداتی به روش تزریق اطراف توده (چه به صورت داخل پارانشیم پستان چه به صورت تزریق داخل جلدی و روی پوست محل توده) وارد است: مثل سرطان‌های چند کانونی پستان و ضایعات سرطانی غیرقابل لمس، (که تعداد آنها با افزایش کیفیت روش‌های تصویربرداری و غربالگری به موقع و منظم، رو به تزاید است) و همچنین توده‌های پستان در ربع فوقانی - خارجی که به دلیل نزدیکی با زیربغل، در تشخیص SLN، بخصوص با مواد نشان‌دار، تداخل ایجاد می‌کنند، به همین دلیل روش دیگری که همان تزریق ساب آرتولار است، پیشنهاد شد.

مطالعات جنین‌شناسی نشان داده‌اند که درناژ لنفاوی همه بافت پستان از شبکه لنفاوی ساب آرتولار منشأ می‌گیرد. این روش که هم ساده‌تر است و هم از دقت تشخیصی بالاتری برخوردار است، در موارد فوق‌الذکر که تزریق‌های اطراف تومور، کارآئی چندانی ندارند، نیز قابل اعتماد می‌باشد. بنابراین شاید بتوان از تزریق ساب آرتولار بعنوان روش قابل قبول‌تری برای نقشه‌برداری لنفاتیک یاد کرد.^{۲۳۸ و ۳۷۸ و ۴۱-۴۴ و ۴۱ و ۴۴}

با نظر به اینکه هنوز توافق عمومی مبنی بر استفاده از یک نوع ماده خاص جهت SLND وجود ندارد، مطالعات متعددی که با استفاده از مواد مختلف، سعی در بهبود و ارتقاء کیفی تکنیک SLND نموده‌اند، انجام شده است.

یکی از موادی که توسط بسیاری از پزشکان، مورد استفاده قرار می‌گیرد «متیلن بلو» است، متیلن بلو در مقایسه با ایزوسولفان بلو، ارزان‌تر و در دسترس‌تر است، ولی با همان کیفیت ایزوسولفان بلو، قادر به تجمع در SLN می‌باشد.

میزان واکنش‌های آلرژیک به این ماده حدود ۱/۲٪ است که در مقایسه با ایزوسولفان بلو، کمتر است. تزریق متیلن بلو ممکن است باعث نکروز پوستی، ایجاد توده در محل تزریق بعثت نکروز چربی و ایجاد بافت نکروتیک شود، که البته این عوارض برگشت‌پذیرند و با انجام تزریق ظریف و دقیق، قابل پیشگیری هستند و همچنین باعث ایجاد تغییر رنگ‌گذرا در ادرار و مدفوع نیز می‌شود.

گزارشاتی مبنی بر واکنش‌های آنافیلاکتیک نیز در هنگام تزریق ایزوسولفان بلو وجود دارد. این ماده باعث اختلال در کار

آزمایش می‌شود که ممکن است باعث ایجاد اشکالاتی در بررسی‌های بعدی شود.^{۵۱-۵۲}

هر دو روش فوق، انتزاعی است یعنی اطمینان از اعلام صحت مثبت یا منفی بودن SLN از نظر وجود متاستاز، کاملاً منوط به تجربه و مهارت آسیب‌شناس در بررسی نمونه F/S یا TIC است، ولی از آنجایی که در SLND، آسیب‌شناس، برش‌های متعددی (با مقاطع ۲ میلی‌متری) تنها در ۱-۲ غده پیش قراول می‌دهد، در حالیکه در ALND از بین تعداد بیشتری غده لنفاوی، فقط یک برش روی هر کدام از غدد انجام می‌شود، دقت تشخیصی آسیب‌شناسی SLN نسبت به ALND بالاترست.^{۵۴}

رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین (H&E) که به طور رایج در بررسی‌های آسیب‌شناسی انجام می‌شود، از حساسیت خوبی در نشان دادن ماکرومتاستازها (متاستازها بزرگتر از ۲ میلی‌متر) برخوردارست، ولی در مورد میکرومتاستازها (۲-۲/۰ میلی‌متر) و سلول منفرد تومورال [Isolated Tumor Cell (ITC)] (متاستاز کمتر از ۲/۰ میلی‌متر)، حساسیت پائینی دارد.^{۵۵}

جهت کشف میکرومتاستازها، روش ایمونوهیستوشیمی سریع حین عمل، که براساس رنگ‌آمیزی Cytokeratin انجام می‌شود، حساسیت بالایی دارد که البته در شرایط معمول توصیه نمی‌شود که بررسی ایمونوهیستوشیمی روی SLN انجام بگیرد، چرا که ارزش دانستن میکرومتاستاز و یا ITC در SLN، تغییر چندانی در بقاء کلی بیماران (Overall Survival [OS]) و بقاء بدون بیماری (Disease Free Survival [DFS]) ایجاد نمی‌کند.

بنابر توصیه محققین که در غالب کارآزمایی بالینی NSABP - B32 منتشر شده است، روش استاندارد بررسی SLN، برش‌های با فاصله ۲ میلی‌متری و استفاده از رنگ‌آمیزی H&E می‌باشد و علیرغم اینکه برخی مطالعات بر کاهش OS و DFS در اثر کشف میکرومتاستازها و ITC در SLN تأکید دارند، مطالعه NSABP-B32 نشان داد که گرچه از نظر آماری اختلاف معنی‌داری در OS و DES بین دو گروهی که میکرومتاستاز دارند یا میکرومتاستاز ندارند، دیده می‌شود؛ ولی این اختلاف (۱/۲٪) از نظر عملی بسیار اندک و قابل اغماض است و می‌توان بر همین اساس، وجود میکرومتاستاز و یا ITC در SLND را به عنوان SLN(-) در نظر گرفت.^{۵۶-۶۱}

مطالعه دیگری هم در همین زمینه و تحت عنوان ACOSOG - Z0010 انجام گرفته است. نتایج این مطالعه نشان

داد که انجام ایمونوهیستوشیمی روی بیماران SLN(-) در جهت کشف ITC یا میکرومتاستاز، از نظر بالینی جایگاهی ندارد، چرا که وجود متاستاز مخفی (Occult Metastasis) ITC یا میکرومتاستاز در SLN که با ایمونوهیستوشیمی کشف شده باشد، تأثیری روی میزان بقای بیمار نخواهد داشت (میزان بقای ۵ ساله در گروهی که با روش ایمونوهیستوشیمی، SLN(-) بودند ۹۵/۷٪ و در گروهی که با ایمونوهیستوشیمی، SLN(+) بودند، ۹۵/۱٪ گزارش شد).^{۶۲}

ج) تجربه و مهارت جراح: همانطور که در قسمت‌های قبلی این مقاله ذکر شد، تأثیر آموزش تئوری و عملی تکنیک SLND در افزایش دقت این روش، تأثیر بسزایی دارد. برای آموزش این روش یک منحنی فراگیری وجود دارد؛ به این معنی که براساس اکثر مطالعات موجود در این زمینه، انجام حداقل ۲۰ عمل SLND در اتاق عمل لازم است تا یک جراح به حد مطلوب از نظر انجام یک SLND دقیق و قابل اعتماد دست یابد، که البته اگر روش بررسی محدود به استفاده از Blue Dye (و نه گاما پروب و مواد نشان‌دار) باشد، به دلیل سادگی انجام این روش، این میزان به ۸ عمل جراحی کاهش می‌یابد.^{۱۹-۲۲ و ۲۸ و ۴۶}

روش‌های جدید بررسی SLN

با توجه به افزایش تقاضا در مورد انجام SLND و پرهیز از ALND و عوارض آن، محققین بسیاری در سراسر دنیا، SLND را به عنوان موضوع تحقیقات خود انتخاب می‌کنند تا با ابداع روش‌های نوین، کشف SLN را آسان‌تر، دقیق‌تر و سریع‌تر نمایند که در اینجا به برخی از آنها اشاره می‌شود:

• یکی از این روش‌ها Gene Search Breast lymph Node

است که در واقع یک روش تشخیصی با کمک RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) می‌باشد، که در حین عمل انجام می‌شود و متاستازها را با استفاده از بیومارکرهای Cytokeratin 19 و Mammaglobin کشف می‌کند. این روش توسط FDA پذیرفته شده است، در مقایسه با روش‌های F/S و TIC از حساسیت بالاتری برخوردار است (به خصوص در کشف میکرومتاستازها)، که شاید در آینده بتوان آن را جایگزین روش‌های مرسوم فعلی نمود. تنها اشکال وارده به این روش صرف زمانی حدود ۳۰ دقیقه جهت آماده شدن پاسخ آزمایش می‌باشد که بیشتر از زمان لازم برای F/S و TIC می‌باشد.^{۶۳-۶۸}

• روشی که اخیراً مورد توجه زیادی قرار گرفته است، OSNA (One - Step nucleic Acid Amplification) نام دارد

اند، ثابت کرده که تفاوت معنی داری بین OS و DFS و حتی عود موضعی - منطقه‌ای زیربغل در این دو گروه وجود ندارد، بجز اینکه بیمارانی که تحت ALND قرار گرفته‌اند، سال‌ها با عوارض نامطلوب آن دست به گریبانند.^{۷۵-۷۹}

ارزیابی وضعیت غدد لنفاوی زیربغل با SLND یا ALND جزء ارکان درمان سرطان پستان محسوب می‌شود، ولی افزایش درک صحیح از رفتار زیستی سرطان‌ها، از اهمیت این موضوع کاسته است. مطالعات بسیاری مؤید این حقیقت است که اگر متاستازی در زیربغل باقی بماند، تأثیر چندانی روی میزان عود موضعی در زیربغل یا کاهش مدت بقای بیمار نخواهد داشت. علاوه بر این، متاستازهای زیربغل معمولاً به درمان‌های سیستمیک پس از عمل (شیمی درمانی - پرتو درمانی - هورمون درمانی) حساسند و پاسخ مطلوبی نشان می‌دهند.^{۸۰}

به منظور بررسی تأثیر ALND روی میزان بقای بیماران سرطان پستان با (+)SLN، مجمع سرطان شناسان در ایالات متحده (ASCO)، کار آزمائی بالینی بنام Z0011 را در بین ۱۱۵ مرکز درمانی، طراحی و اجرا کرد. بیماران از ماه می سال ۱۹۹۹ تا دسامبر ۲۰۰۴، گردآوری شدند. شرایط ورود به مطالعه شامل: سرطان مهاجم پستان در مرحله T1 یا T2، عدم وجود غدد لنفاوی قابل لمس در زیربغل (No) و داشتن ۱-۲ غده پیش قراول که در حین عمل با F/S یا ITC و یا بعد از عمل (در نمونه دائمی و با رنگ آمیزی H&E و نه ایمونوهیستوشیمی)، محتوی متاستاز تشخیص داده شده باشند (N+). در بیمارانی که ۳ غده یا بیشتر در طی SLND، (+) شده بود از مطالعه کنار گذاشته شدند.

بیماران که مجموعاً ۹۳۱ نفر بودند بطور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند:

در یک گروه ALND انجام شد و در گروه دوم به SLND بسنده کردند. تمامی بیماران لامپکتومی و سپس پرتودرمانی و برحسب نیاز، تحت درمان‌های کمکی (Adjuvant) قرار گرفتند. این بیماران از نظر خصوصیات بالینی (سن، وضعیت منوپوز...)، ویژگی‌های تومور سرطانی (T, grade, ER...) مشابه به هم بودند. پس از ۶/۳ سال پیگیری، میزان بقای ۵ ساله در گروه ALND ۹۱/۸٪ و در گروه SLND ۹۲/۵٪ بود، DFS ۵ ساله در گروه ALND ۸۲/۲٪ و در گروه SLND ۸۳/۹٪ گزارش شد.

در تجزیه و تحلیل چند متغییری (Multivariate Analysis)، سن بالاتر یا ER(-) یا انجام نشدن درمان کمکی سیستمیک بعد از عمل، OS بدتری همراه بود.

که به بررسی SLN از نظر وجود Cytokeration 19 mRNA می‌پردازد. از آنجایی که CK19 در بیش از ۹۵٪ کارسینوم‌های پستان مثبت می‌شود، این سنجش ملکولی که نتایج آن به صورت نیمه کمی (Semi Quantitative) اعلام می‌شود، به بررسی وجود این نشانگر در غدد لنفاوی زیربغل که به صورت SLND برداشته شده‌اند، می‌پردازد. مسلماً اثبات وجود CK19 در SLN معرف متاستاز سرطان پستان به این غده لنفاوی است. این روش از حساسیت حدود ۹۱٪ و ویژگی ۹۶٪ برخوردار است و حدود ۳۲ دقیقه برای بررسی یک SLN تنها، و ۴۲ دقیقه برای بررسی دو SLN باهم، به زمان نیاز دارد. حساسیت آن قابل مقایسه با بررسی آسیب‌شناسی مرسوم غدد لنفاوی بعد از عمل جراحی (بررسی لام دائمی) می‌باشد و از روش‌های دیگر بررسی SLN مثل F/S و TIC حساس‌تر است. با توجه به اینکه نتایج آن به صورت نیمه کمی است، می‌توان براساس آن، بین ماکرومتاستاز و میکرومتاستاز، تفاوت قائل شد.^{۶۹-۷۴} [OSNA(+) ← میکرومتاستاز، (+++) و OSNA(++) ← ماکرومتاستاز]

SLND گذشته، حال، آینده

از زمانی که برای اولین بار در اواخر قرن بیستم، SLND وارد حیطه جراحی پستان شد تاکنون، تغییرات و پیشرفت‌های چشمگیری در جهت بهبود عاقبت بیماران سرطان پستان ایجاد کرده است. در اوایل کار، شاید پزشکان اندکی حاضر بودند که بجای دیسکسیون کامل زیربغل (ALND) به انجام SLND اکتفا و اعتماد نمایند و فقط در صورت مثبت شدن غده پیش قراول، عمل خود را به سمت دیسکسیون کامل، پیش ببرند. ولی امروزه کار آزمائی‌ها و تحقیقات متعدد نشان داده‌اند که شاید بتوان ALND را، حتی در کسانی که SLN (+) نیز داشته‌اند، حذف کرد. چرا که در ۷۰٪ - ۴۰٪ موارد، غده SLN، تنها غده حامل متاستاز است.

با توجه به اینکه در طول این مدت SLND از نظر میزان پائین منفی کاذب و دقت بالای تشخیصی و همچنین پائین بودن میزان عوارض پس از عمل، در بین جراحان و بیماران، مقبولیت شایان توجهی پیدا کرده است، شاید دیگر بتوان به قطعیت، SLND را یک روش استاندارد بررسی زیربغل در بیماران سرطان پستان دانست و با خیالی آسوده، بیماران SLN(-) را از عوارض ALND مصون داشت، چرا که مطالعات متعدد منجمله NASBP-B32، در مورد این دسته از بیماران و مقایسه آن با کسانی که علیرغم منفی بودن SLN، تحت ALND قرار گرفته

را مطرح نموده‌اند. در این مطالعات هم، انجام ALND در افراد SLN(+) باعث بهبود میزان بقاء یا کاهش عود موضعی نشد، فقط عوارض آزاردهنده‌ای را برای بیماران باقی گذاشت.^{۸۱-۸۵}

نتیجه‌گیری

درمان سرطان پستان از زمان هالستد تاکنون روز به روز محدودتر شده است. امروزه برای پرهیز از عوارض ALND، روش SLND جایگزین مناسبی بنظر می‌رسد که با توجه به نتایج منتشر شده از مطالعات وسیعی که در این زمینه انجام گرفته است، این روش از نظر دقت و کارایی، چیزی کم ندارد، بنابراین دیگر می‌توان به نتایج SLND که توسط فرد با تجربه، انجام شده باشد، اطمینان کرد و در صورت منفی بودن SLND از انجام ALND صرف نظر نمود.

یکی از اشکالات وارده به روش SLND، عدم استانداردسازی روش‌ها و مواد مورد استفاده در آن است که بنظر می‌رسد با برگزاری دوره‌های آموزشی SLND، معرفی مواد و روش‌های جدید (BLN Assay، OSNA)، سعی در برطرف کردن این مشکل دارند تا SLND به صورت یک روش خودکار، استاندارد و قابل انجام در تمام مراکز درمانی درآید.

نتایج به دست آمده از کارآزمایی‌های بالینی جدید (منجمله Z0011)، حاکی از این است که شاید بتوان، حتی در بیماران SLN(+) نیز، ALND انجام نداد. با توجه به یافته‌های این مطالعه، از آنجا که این رویکرد تغییر چندانی در OS، DFS و حتی عود موضعی بیماری نداشته است، ممکن است در آینده بتوان، بیماران بیشتری را از عوارض ALND مصون داشت که البته مستلزم تحقیقات وسیع‌تر و گسترده‌تری خواهد بود.

جالب توجه است که در این مطالعه، میزان عود موضعی - منطقه‌ای در گروهی که فقط SLND شده‌اند، کمتر از گروه ALND است (۲/۸٪ در مقابل ۴/۱٪).

نتایج Z0011 با نتایج مطالعه وسیع دیگری که اخیراً در هلند و تحت عنوان MIRROR انجام شده است، هم خوانی ندارد. در MIRROR، پس از ۵ سال، میزان عود زیربغل در گروهی که SLN(+) بودند ولی تحت ALND قرار نگرفته و پرتودرمانی هم نشده بودند، ۵٪ و در گروه دیگری که تحت ALND یا پرتودرمانی قرار گرفته بودند، ۱٪ بود. البته در مطالعه MIRROR هم تفاوتی در OS در دو گروه مشاهده نشد.

مطالعه MIRROR یک مطالعه گذشته نگرست، در حالی که مطالعه Z0011 یک مطالعه آینده نگر، پس از قطعیت بیشتری در تصمیم‌گیری بالینی برخوردار است. ضمناً در Z0011، همه بیماران تحت لامپکتومی بعلاوه پرتو درمانی قرار گرفته بودند، در حالیکه در MIRROR، گروهی که SLN(+) بودند و قرار نبود که ALND شوند، پرتو درمانی نیز نگرفته‌اند، که همین مسئله ممکنست توجه‌کننده افزایش میزان عود موضعی زیربغلی در آنها باشد.

اشکالاتی نیز به مطالعه Z0011 وارد شده است: منجمله اینکه، جمعیت هدف که قبل از شروع مطالعه تعیین شده بود، ۱۹۰۰ نفر بود که به دلائلی، مطالعه در جمعیت ۹۳۱ نفر پایان یافت و اکثر زنان مورد مطالعه در گروه بعد از منوپوز و ER(+) بودند، که ممکن است توجه‌کننده نتایج مطلوب تر DFS و OS در این مطالعه باشد.

مطالعات متعددی در راستای Z0011 منتشر شده‌اند که همگی آنها، امکان عدم انجام ALND حتی به دنبال SLND(+) را

Abstract:

A Review of Axillary Sentinel Lymph Node Mapping in Breast Cancer

Kani F. E. MD^{*}, Mirmalek S. A. MD^{**}

(Received: 3 April 2012 Accepted: 25 Aug 2012)

Introduction & Objective: Axillary lymph node status is one of the most important prognostic factors and also part of the surgical challenge in Breast Cancer. Recent changes in the treatment of axillary lymph node dissection, and compare the results of the sentinel lymph node (SLND) and Axillary Lymph Node Dissection (ALND) in breast cancer has been investigated in the literature.

Materials & Methods: Using the PubMed, Medscape, Medline, going through 3422 articles, and selecting 372 ones, since 1980 to 2011, we referred to 100 articles in this paper.

Results: Recent concept on reviewing the ALND and SLND methods leads to reduce axillary dissection.

Conclusions: Finding axillary Sentinel Lymph nodes and its pathology during the operation is the standard method in the treatment of most breast cancer.

Key Words: Breast Cancer, Sentinel Lymph Node

^{*}
General Surgeon, Boali Hospital, Tehran, Iran

^{**}
Assistant Professor of General Surgery, Azad University of Medical Sciences and Health Services, Boali Hospital, Tehran, Iran

References:

1. Fisher B, Redmond C, Fisher E, et al. Ten year results of a randomized trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312: 674-81.
1. A. Andreassan M et al: Extended dissection of regional lymph nodes at operation for breast carcinoma. *Eur J Cancer* 1999; 35(9): 1320-5.
2. CRC Working Party (King's/Cambridge) trial for early breast cancer. A detailed uptake at tenth year. *Lancet* 1980; 2: 55-60.
3. Jatoi I. Breast Cancer: a systemic or local disease? *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 536-9.
3. A. Mc Masters KM et al: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer, a suitable alternative to routine axillary dissection in multi institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1560-6.
4. Jatoi I, Hilsenbeck SG, Clark GM, et al. The significance of axillary lymph node metastatic in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2334-40.
- 4.A. Giuliano AE et al: prospective observational study of sentinel lymph adenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel lymph node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2553-9.
5. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1997; 39: 456-466.
- 5.A. Land SR et al: Patient-reported outcomes in sentinel node negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(25): 3929-36.
6. Morton DL et al. Technical details of intra operative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992; 127: 392-399.
- 6.A. Mc Loughlin SA: Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 year survival after SLNB alone or SLNB/ALND. *J Clin Oncol* 2008; 26(32): 5220-6.
7. Alex JC et al. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol*. 1993; 2: 303-308.
- 7.A. Goldberg JI et al: Morbidity of sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(10): 2866-72.
8. Giuliano AE et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994; 220: 391-398.
9. Pas MH et al. Sentinel lymph node procedure in colon and rectal cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12(6): 540-50 (ISSN: 1474-5488).
- 9.A. Markl B et al: Combination of ex vivo sentinel lymph node mapping and omethylen-blue-dye in Gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(7): 1860-8.
10. Devaja O et al. A prospective study of sentinel lymph node detection in vulvar carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(3): 559-64 (ISSN: 1525-1438).
11. Bilchik AJ et al. Universal application of intra operative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in solid neoplasms. *Cancer J Sci Am*. 1998; 4: 351-358.
12. Charles R Scoggins et al. Should sentinel lymph node Biopsy be used routinely for staging melanoma and breast cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2005; 2(9): 448-455.
13. Amy Y et al: Disparities and trends in sentinel lymph node biopsy among early stage breast cancer patients. *Journal of national cancer institute*. 2008; 100(7): 462-474.
14. Zwaans BM; Bielenberg DR: Potential therapeutic strategies for lymphatic metastasis. *Microvasc Res* 2007; 74(2-3): 145-58.
15. Leong SP et al: Clinical pattern of metastasis cancer metastasis *Rev* 2006; 25(2): 221-32.
16. Ran S et al: Lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in breast cancer. *Pathophysiology* 2010; 17(4): 229-51.
17. Hildebrandt MG et al: Low risk of recurrence in breast cancer with negative sentinel node. *Dan Med Bull* 2011; 58(4): A4255.
18. Veerbeek L et al: Enhancing the quality of care for patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37(8): 714-8.
19. Keshtgar M et al: Implementing sentinel lymph node biopsy program in developing countries. *World J Surg*. 2011; 35(6): 1159-68.
20. Leguevaque P et al: Evaluation of a trainer phantom in the learning phase of sentinel lymph node biopsy. *World J Surg* 2011; 35(5): 995-1001.
21. Cody HS: The learning curve for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Arch Surg* 2000; 135: 605-606.
22. Classe JM et al: Learning curve for detection of Axillary sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 29: 426, 2006.
- 22.A. Gschwantler - Kaulich D et al: Factors influencing the identification rate of the sentinel node in breast cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2011; 20(5): 627-31.
23. Wiatrek R; Kruper L: Sentinel lymph node biopsy indications and controversies in breast cancer. *Maturitas* 2011; 69(1): 7-10.
- 23.A. Emmanuel E et al: Lymphatic Mapping in Solid Neoplasm, state of Art. *Cancer Control* 2002; a(3).
24. Nick Mulcahy: Factors may predict which DCIS likely to be upstaged. *Arch Surg* 2010; 145: 1098-1104.
25. Patani N et al: Ductal Carcinoma in situ an update f. clinical practice. *Surg Oncol* 2011; 20(1): e23-31.
26. Han JS: Predictors of invasion and axillary lymph node metastasis in patients with DCIS. *Breast J* 2011; 17(3): 223-9.
27. Weck Roxo AC et al: Evaluation of the effects of trans axillary breast augmentation on Sentinel lymph node biopsy. *Aesthet Surg J* 2011; 31(4): 392-400.
- 27.A. Wood BC et al: Outcomes of immediate breast reconstruction in patients undergoing sentinel lymph node dissection. *Ann Plast Surg* 2011; 66(5): 564-7.

28. Blanco I et al: Sentinel node biopsy in patients with Breast Cancer and previous breast surgery. *Rev ESP Med Nucl*. 2011; 30(4): 223-8.
29. Trifiro G et al: Sentinel node detection and Kadioguided occult lesion localization in non palpable Breast lesion. *Phys Med* 2006; 21 Suppl 1: 20-3.
30. Kolaric D et al. SLNB not Recommended after neoadjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Cancer* 2011; 113(17): 3094-3102.
31. Mátrai Z et al: Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Magy onkol* 2011; 55(1): 73-84.
32. Mamounas EP. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy. *Surg Clin North Am* 2003; 83: 931-942.
33. Julian TB et al: Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 2002; 184: 315-317.
- 33.A. Tausch C et al: Sentinel node biopsy after primary chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer* 2011; 17(3): 230-8.
34. Pendas S et al: The role of sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma insitu or with locally advanced breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Central* 2004 11(4) 210-218.
35. Gentilini: Sentinel lymph node biopsy in multicentric Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(10): 2879-84.
36. Solá M et al: Camparative study of sentinel node biopsy in patients with multifocal breast cancer. *Radiologia* 2009; 51(2): 140-7.
37. Scoggins CR et al: Should sentinel lymph node biopsy be used routinely for staging melanoma and breast cancers. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2(9): 448-455.
- 37.A. Tafreshi NK et al: Molecular and functional imaging of breast cancer. *Cancer Control* 2010; 17(3): 143-155.
38. Jatoi I et al: Internal mammary sentinel lymph node in primary breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(6): 348-356.
39. Nelson R et al: New standard of practice, Adding Lindocain to radiocolloid injection reduces pain during SLN mapping. *Lancet oncol* 2009; 63(5): 433-441.
40. Sadeghi R et al: The efficacy of TC-99m sestamibi for sentinel node mapping in breast carcinoma. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2010; 13(1) 1-4.
41. Mathelin C et al: Optimization of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *World J Surg Oncol* 2007; 5:132.
- 41.A. Zheng G et al: Systematic review of validation phase of breast cancer sentinel lymph node biopsy. *Zhonghuna Yi Xue Za Zhi* 2011; 91(6): 361-5.
42. Lanchas Alfonso I et al: Intratumoral versus sub areolar injection in breast cancer sentinel lymph node biopsy. *Rev Esp Med Nucl* 2011; 30(3): 171-3.
43. Rioja Martin ME et al: Subareolar injection a potential cause of false negative in the selected breast cancer patients. *Rev Esp Med Nucl* 2011; 30(4): 251-3.
44. Kirby RM et al: Three stage axillary lymphatic massage optimizes sentinel lymph node biopsy. *Int Semin Surg Oncol* 2007; 4: 30.
- 44.A. Morais M et al: Mannosylated dextran derivatives with adequate features for SLND. *Mol Pharm* 2011; 8(2): 609-20.
45. Komenak Ian K et al: Using Methylene Blue for sentinel node mapping risks injection site mass. *Arch Surg* 2011; 146: 137-141.
- 45.A. Cotrina - Monroy A et al: Notification of an adverse effect to human albumin-TC nanocolloid used in SLND. *Rev ESP Med Nucl*. 2010; 29(6): 308-9.
46. East JM et al: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer using methylen blue dye manifests a short learning curve among experienced surgeons. *BMC Surg* 2009; 73(3): 221-233.
47. Mieog JS et al: Toward optimization of imaging system and lymphatic tracer for near infrared fluorescent SLN mapping in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(9): 2483-91.
48. Noh YW et al: Enhancement of photostability and retention time of indocyanine green. *Biomaterials* 2011; 32(27): 6551-7.
49. Polom K et al: Current trends and emerging future of indocyanine green in surgical oncology. *Cancer* 2011; 117(21): 48 12-22.
50. Schaafsma BE et al: The clinical use of Indocyanin green as a near infrared fluorescent cancer related surgery. *J Surg Oncol* 2011; 104(3): 323-32.
51. Van Diest PJ et al: Pathology issues related to SN procedures. *Breast Dis* 2010; 31(2): 65-81.
52. Hameed S; Riaz R: Metastatic breast carcinoma in the sentinel lymph node. *J coll physicians surg pak* 2007; 17(12): 736-9.
53. Khanna R et al: Touch imprint evaluation of sentinel lymph node in breast cancer. *World J Surg* 2011; 35(6): 1254-9.
54. Blumencranz PW et al: Molecular analysis of breast sentinel lymph node. *Surg Oncol Clin N Am* 2011; 20(3): 467-85.
55. Lin LC et al: Intraoperative Frozen Section analysis of sentinel lymph node in breast cancer. *Cancer* 2011; 117(2): 250-8.
56. Carolien H. M Van Deutzen et al: Non-Sentinel lymph node metastases associated with isolated breast cancer cells in the sentinel node. *J Nat Cancer* 2008; 100(22): 1574-1580.
57. Weaver DL et al: Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(5): 412-21.
58. Tvedskov TF et al: Stage migration after introduction of sentinel lymph node aissection in breast cacer. *Eur J Cancer* 2011; 47(6): 872-8.
59. Tjan-Heijnen et al: Prognostic impact of isolated tumor cells and micrometastasis in axillary dissection. *Breast Dis* 2010; 31(2): 107-13.
60. Gobardhan PD et al: Prognostic value of lymph node micrometastases in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(6): 1657-64.

61. Patani N; Mokbel K. Clinical significance of sentinel lymph node isolated tumor cells in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(2): 395-34.
62. Giulian AE et al: Very common practice in early breast cancer not warranted. *JAMA* 2011; 306: 385-393 and 436-437.
63. Daniele L et al: Technical limits of comparison of step sectioning immunohisto chemistry and RT-PCR in breast cancer. *J Cell Mol Med* 2009; 13(9B): 4042-50.
64. Sun X et al: Using intraoperative Gene Search TM Breast lymph node Assay to deotion nodal metastasis in breast cancer. *Chin Med J(Engl)* 2011; 124(7): 973-7.
65. Wang YS et al: Intra – operative Gene Search (TM) BLN assay for detecting breast cancer sentinel lymph node metastases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2011; 91(2): 81-5.
66. Houpeau JL et al: Intraoperative molecular assessment of sentinel nodes in breast cancer. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2011; 40(4): 297-304.
67. Li DL et al: Evaluation of intraoperative molecular assay in sentinel lymph node from breast cancer patients. *Zhonghuna Bing Li Xue Za Zhi* 2010; 39(11): 729-33.
68. Rodney J et al: RT-PCR for Mammaglobin Genes MGB1 and MGB2, Identifies Breast Cancer Micrometastases in Sentinel Lymph Nodes. *Am J Clin Path* 2004; 121(5): 221-235.
69. Bernet L et al: Diagnosis of the sentinel lymph node in breast cancer. *Itistopathology* 2011; 58(6): 861-9.
70. Osako T et al: Intraoperative molecular assay for sentinel lyph node metastases in breast cancer. *Cancer* 2011; 117(19): 465-74.
71. Feldman S et al: A novel automated assay for the rapid identification of metastatic breast cancer. *Cancer* 2011(117) 12J: 2599-607.
72. Snook KL et al: Multicentre evaluation of intraoperative molecular analysis of sentinel lymph node. *Br J Surg* 2011; 98(4): 527-35.
73. Alvarenga CA et al: Expression of CK19 in invasive breast carcinomas of special histology. *J Clin Pathol* 2011; 64(6): 493-7.
74. Guillen-Paredes MP et al: one step nuleic amplification (OSNA) assay for sentinel lymph node metastases. *Cir Esp* 2011; 89(7): 456-62.
75. Kiluk JV et al: Axillary recurrence rate following negative sentinel node biopsy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18 Supp 3: 339-42.
76. Veronesi U et al: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer, Ten-Year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 2010; 251: 595-600.
77. Fougo JL et al: Impact of lymphadenectomy on axillary recurrence and morbidity of upper limb in breast cancer patients. *Cir ESP* 2011; 89(5): 307-16.
78. Chen JJ; Wu J. Management strategy of early-stage breast cancer patients with a positive sentinel lymph node. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 79(3): 293-301.
79. Krag DN et al: Sentinel lymph node resection compared with conventional axillary lymph node dissection. *Lancet oncol* 2010; 11(10): 927-33.
80. Gerber B et al: Axillary lymph node dissection in early – stage invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128(3): 613-24.
81. Giuliano AE et al: Axillary Dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer. *JAMA* 2011; 305(6): 560-75.
82. Aslani N et al: Factor that determine whether a patient receive completion axillary lymph node dissection. *Can J Surg* 2011; 54(4): 237-42.
83. Yi M et al: Trends in and outcomes from SLNB alone. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 suppl 3:343-51.
84. Erb KM; Julian TB: Completion of axillary dissection for positive sentinel node. *Curr Oncol Rep* 2009; 11(1): 15-20.
85. Spiguel L et al: Sentinel node biopsy alone for node positive breast cancer. *J AM Coll Surg* 2011; 213(1): 122-8.